

Aus dem Pathologischen Institut des
Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Wepler

ZUR HISTOLOGISCHEN DIFFERENTIALDIAGNOSE
DER CHOLESTASE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ERHARD BIERMER

aus Kassel

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus dem Pathologischen Institut des
Stadtkrankenhaus Kassel
Chefarzt: Professor Dr. med. W. Wepler

ZUR HISTOLOGISCHEN DIFFERENTIALDIAGNOSE
DER CHOLESTASE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

ERHARD BIERMER

aus Kassel

Marburg 1977

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 18. November 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereiches

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. med. W. Wepler

Correferent: Prof. Dr. med. P. Schmitz-Moormann

Inhaltsverzeichnis

	Seite
<u>Einleitung</u>	1
<u>Methodik</u>	3
<u>Ergebnisse</u>	
1. Gesamtzahl der Präp. mit Cholestase	5
2. Verteilung der Präp. mit Cholestase auf die verschiedenen Leber- erkrankungen	5
3. Präp. mit Cholestase in Bezug zu Alter und Geschlecht der Patienten	12
4. Intensität der Cholestase	16
5. Morphologie des Gallepigmentes	21
6. Lokalisation der Galle	22
7. Cholestatische Hepatose	24
8. Fallbeschreibung	29
<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	31
<u>Zusammenfassung</u>	36
<u>Literaturverzeichnis</u>	37



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552327_0055

Einleitung

Unter Cholestase versteht der Kliniker eine Hemmung oder ein Sistieren des Galleflusses unter Anstieg der gallepflichtigen Substanzen wie Cholesterin, Gallensäuren, alkalische Phosphatase und Leucinaminopeptidase im Blut. Morphologisch handelt es sich um den Nachweis von Galletröpfchen in den Leberparenchymzellen und Kupferschen Sternzellen, sowie Gallezyllindern in den Gallekapillaren und Gallegängen (19, 30).

Seit die Leberpunktion zur Diagnostik der Lebererkrankungen herangezogen wird, hat die histologische Differentialdiagnose der Cholestase einen nicht unbedeutenden Wert in der wissenschaftlichen Diskussion (22). Der Pathologe ist bei der Begutachtung auf die Angaben des Klinikers, insbesondere auf Anamnese, Verlaufskontrolle und laborchemische Untersuchungen angewiesen. Sind die klinischen Angaben wenig aussagekräftig oder besteht eine Diskrepanz zwischen ihnen, erhofft man sich auf Grund des morphologischen Bildes am Punktionszylinder eine Diagnose. Erhebliche praktische Bedeutung fällt dabei der Unterscheidung zwischen mechanischer Cholestase (chirurgischer Ikterus) und Cholestase bei primärer Lebererkrankung (internistischer Ikterus) zu (14, 37).

Die Operation, durch die sich die Prognose der toxischen oder infektiösen Leberschädigung verschlechtern würde, steht zur Entscheidung. MARTINI (21) erwähnt, daß die wenigen tödlichen Ausgänge bei Arzneimittelschädigung der Leber mit Cholestase durch fälschlicherweise durchgeführte Operationen bedingt waren.

THALER (37) glaubt, daß die Fehldiagnose die Regel darstelle. Als Beispiel führt er an, daß so gut wie alle Fälle von intermittierender intrahepatischer Cholestase laparotomiert bzw. cholezystektomiert wurden.

Bei der laparoskopischen Begutachtung der Leberoberfläche versucht man seit den Beobachtungen von KALK (13) die unterschiedliche Verfärbung der Leber als Unterscheidungsmerkmal zu nehmen (braune oder rotbraune Leber bei hepatischem Ikterus, fleckig grüne Leber bei cholestatischer Hepatose, intensiv grüne Leber bei Verschluß-ikterus)(4,7,13,14,20,43).

Einige Autoren glauben bei der histologischen Untersuchung die Intensität, Lokalisation und Ablagerungsform der Galle zur Differentialdiagnose der Cholestase heranziehen zu können (1,3,11,13,14,15,16,18,42,43). Andere messen diesen mikroskopischen Kriterien selbst bei Unterstützung durch elektronenmikroskopische Untersuchungen keine differentialdiagnostische Bedeutung bei (4,7,20,24,26,28,30).

In der vorliegenden Arbeit wird versucht festzustellen, ob auf Grund der Morphologie, der Lokalisation und der Intensität der Galleablagerung in der Leber eine Aussage über die der Cholestase zu Grunde liegende Ursache gemacht werden kann.

Die mit Cholestase einhergehenden Lebererkrankungen werden in Beziehung zu den Lebererkrankungen ohne Cholestase, sowie zu den verschiedenen Erscheinungsformen der Galle, zum Geschlecht und Alter der Patienten gebracht. Die Fälle von cholestatischer Hepatose werden katamnestisch ausgewertet.

Methodik

Im Jahre 1972 wurden im Pathologischen Institut des Stadtkrankenhauses Kassel 7596 Leberpunktate histologisch untersucht. Es wurden die Fälle herausgesucht, bei denen lichtmikroskopisch Galleablagerungen nachweisbar waren. Die Präparate wurden auf Intensität, Lokalisation und Ablagerungsform der Galle durchgesehen und die ermittelten Werte hinsichtlich ihrer Verteilung auf die verschiedenen Lebererkrankungen, sowie Alter und Geschlecht der Patienten untersucht.

Zur histologischen Befundung standen Hämatoxylin-Eosin, v.Gieson und Berliner Blau (Gegenfärbung mit Kernechtrot) Schnitte zur Verfügung. Zur Beurteilung der Galleablagerung ist die Eisenfärbung am besten geeignet.

Die Intensität der Cholestase wird in 4 Grade eingeteilt (1 = + bis 4 = ++++), die sich auf den gesamten Punktionszylinder bezieht.

Bei der Einteilung der Galle nach der Lokalisation im Leberläppchen wird ebenfalls der gesamte Punktionszylinder beurteilt. Es gibt vier verschiedene Lokalisationsmöglichkeiten:

1. läppchenzentral
2. läppchenzentral und läppchenperipher
3. läppchenperipher
4. diffus-pseudolobulär (Leberzirrhose)

Wird die Lokalisation als läppchenzentral o d e r läppchenperipher bezeichnet, so liegt eine ausschließlich zentrale bzw. periphere Cholestase vor.

Läppchenzentrale u n d -periphere Lokalisation der Galle gibt keine Auskunft darüber, welche der beiden Formen die überwiegende ist, sondern besagt nur, daß beide Lokalisationen gemeinsam vorkommen.

Das Gallepigment wird nach folgenden Ablagerungsformen beurteilt:

feintropfig, feinkalibrig, feintropfig+feinkalibrig, feintropfig+grobkalibrig, grobkalibrig, grobtropfig, Galleseen.

Bei der tropfigen Ablagerungsform handelt es sich um eine intraepitheliale Cholestase, während der Begriff kalibrig eine kanalikuläre Ablagerung beinhaltet.

Die Präparate werden nach den o.g. Kriterien mikroskopisch nachuntersucht, eingeteilt und die Ergebnisse untereinander in Beziehung gesetzt. Cholestase im Kindesalter wird wegen ihrer besonderen Problematik in dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Die Einsender der Leberpunktionszylinder, an denen histologisch die Diagnose oder Verdachtsdiagnose einer cholestatischen Hepatose gestellt wurde, wurden angeschrieben und gebeten, zu folgenden Fragen Stellung zu nehmen:

1. Hat sich klinisch die Diagnose bestätigen lassen?
2. Wenn ja, welche Medikamente kommen als auslösende Noxe in Frage?
3. Wie war der weitere Verlauf der Erkrankung?
4. Haben sich in Hinblick auf die Lebererkrankung neue Gesichtspunkte ergeben?

Ein besonders interessanter Fall von cholestatischer Hepatose wird katamnestic beschrieben.

Ergebnisse

Anzahl der Präparate mit Cholestase

An 6161 (81,1%) der 7596 eingesandten Punktionszylinder werden Lebererkrankungen diagnostiziert.

Insgesamt 711 Präparate weisen Gallepigment auf, das sind 9,36 % aller Präparate an denen eine Lebererkrankung einschließlich Lebermitreaktion (z.B. Cardiale Stauung oder mesenchymale Mitreaktion bei extrahepatischer Erkrankung) festgestellt wird.

Verteilung der Präparate mit Galleablagerung auf die verschiedenen Lebererkrankungen

(Es werden nur die Fälle berücksichtigt, bei denen eine eindeutige Zuordnung möglich ist.)

Von den 711 Präparaten mit Cholestase handelt es sich

in 31,3 % um Hepatitis

in 28,9 % um Cholangitis

in 7,3 % um Leberzirrhose

in 11,1 % um alkoholtoxische Leberschädigung

in 7,7 % um mechanische Cholestase

in 6,7 % um cholestatische Hepatose

1. Hepatitis

Von 1473 Leberpunktionen, bei denen eine Hepatitis diagnostiziert wird, zeigen 223 Präparate (15,15%) Galleablagerung.

	Präp. gesamt	Präp. mit Galle- ablagerung	%zahl der Präp. mit Galle
Hepatitis gesamt	1473	223	15,15 %
Hepatitis akut und akut mit prot.Verlauf	474	127	26,80 %
Hepatitis akut im Heilungsstadium	423	65	15,36 %
Hepatitis chron. (pers. aggr. nekr.)	570	29	5,09 %

Tab. I

Unter -akute Hepatitis im Heilungsstadium- werden die Fälle eingereiht, bei denen eine akute Hepatitis anamnestisch bekannt ist und die Punktion zur Verlaufskontrolle durchgeführt wurde.

Bei der akuten Hepatitis mit und ohne protrahiertem Verlauf ist der Prozentsatz der Präparate mit Galleablagerung höher als bei der chronischen Hepatitis (persistierend, aggressiv und nekrotisierend).

Bei der Unterteilung der chronischen Hepatitis fällt auf, daß die chronisch persistierende Hepatitis nur selten mit Galleablagerungen einhergeht (Tab. II).

	Präparate gesamt	Präparate mit Cholestase	%
chronisch persistierend	167	3	1,8
chronisch aggressiv	371	23	6,2

Tab. II

6 Präparate lassen eine eindeutige Differenzierung zwischen den verschiedenen Formen der chronischen Hepatitis nicht zu. Sie werden in Tab. II nicht berücksichtigt.

An 6 Punktionen wird die Diagnose akute Leberdystrophie gestellt. Davon zeigen 2 Präparate Cholestase.

Bei den 26 Präparaten mit chronisch nekrotisierender Hepatitis wird zweimal Galleablagerung gefunden.

2. Cholangitis

Wie aus Tabelle III hervorgeht, zeigt die akute Cholangitis in weit höherem Prozentsatz (60,81%) Galleablagerungen als die chronische Cholangitis (44,53%).

	Präparate gesamt	Präparate mit Galle	%zahl der Präparate mit Galle
Cholangitis ges.	482	206	42,73 %
Chol. akut	148	90	60,81 %
Chol. chron.	119	53	44,53 %
Chol.prim.chron. n.eitr.destr.	19	6	31,58 %
Restzeichen der Cholangitis	196	57	28,10 %

Tab. III

28,10 % der Präparate, an denen nur noch Restzeichen der Cholangitis festgestellt werden, enthalten noch Gallepigment. Als Restzeichen der Cholangitis werden die Präparate bezeichnet, die von Punktionen zur Verlaufskontrolle bei abklingender Cholangitis gewonnen wurden.

3. Leberzirrhose

	Präparate gesamt	Präparate mit Galle	%zahl der Präparate mit Galle
Zirrhose ges.	423	52	12,3 %
hepat. Zirrh.	208	17	8,17%
cholang. Zirrh.	24	7	29,10%
alkoholtox. Zirrhose	130	23	17,60%

Tab. IV

Die postnekrotische Leberzirrhose wurde 14 mal diagnostiziert. In 3 Fällen war Gallepigment nachweisbar.

Bei 5 Präparaten mit der Diagnose primär-biliäre Leberzirrhose kann nur in einem Fall Gallepigment nachgewiesen werden.

4. Alkoholtoxische Lebererkrankung

Galleablagerung findet sich bei der alkoholtoxischen Leberschädigung hauptsächlich dann, wenn die Alkoholschädigung mit einer Virushepatitis einherging (11,5% der Präparate zeigen Cholestase), während bei der reinen alkoholtoxischen Fettspeicherung der Leber nur in 2,9 % der Fälle Gallepigment gefunden wird.

	Präparate gesamt	Präparate mit Galle	%zahl der Präparate mit Galle
alkoholtox. Schädigung gesamt	1814	79	4,3 %
mit Fett- speicherung	1484	41	2,9 %
mit alkoholtox. Hepatitis	286	33	11,5 %

Tab. V

Mechanische Cholestase

55 Präparate (0,72% aller Leberpunktionseinsendungen und 7,7% aller Präparate mit Cholestase) zeigen das Bild der reinen Cholestase, bei der keine cholangitischen Zeichen festzustellen sind.

Zusammenfassende Gegenüberstellung der einzelnen
Lebererkrankungen

Prozentuale Verteilung der Präparate mit Cholestase auf die einzelnen Lebererkrankungen.

	präparate gesamt	Präparate mit Galle	%zahl der Präparate mit Galle
Hepatitis	1473	223	15,15 %
Cholangitis	482	206	42,73 %
Zirrhose	432	52	12,30 %
Alkoholsch. chron. tox	1814	79	4,30 %

Tab. VI

Wie aus Tabelle VI hervorgeht, ist der Prozentsatz der Präparate, die Gallepigmentablagerung zeigen, bei der Cholangitis mit 42,73 % am höchsten. So hat auch die cholangitische Leberzirrhose unter den verschiedenen Formen der Zirrhose den höchsten Prozentsatz an Cholestase (29,1%).

Bei Cholangitis und Hepatitis werden in den akuten Verlaufsformen mehr Cholestase gefunden als bei den chronischen Erkrankungen (Tab. VII).

Gegenüberstellung der akuten und chronischen Verläufe der Hepatitis mit Cholestase und Cholangitis mit Cholestase.

	Hepatitis	Cholangitis
akute Verlaufsform	26,8 %	60,8 %
chronische Verlaufsform	5,1 %	44,5 %

Tab. VII

Häufigkeit der Cholestase in Bezug auf
Altersgruppen und Geschlecht

Die Anzahl der Punktate mit Gallepigmentablagerung steigt bei den 60 - 69jährigen unabhängig vom Geschlecht an. Das ist vorwiegend bedingt durch die Zunahme der mit Cholestase einhergehenden Formen der Cholangitis und Hepatitis in dieser Altersgruppe. (Abb. II und IV)

Alter:	Anzahl männlich	Anzahl weiblich	Anzahl zusammen
10 - 19	9	10	19
20 - 29	28	30	58
30 - 39	86	48	134
40 - 49	73	38	111
50 - 59	70	47	117
60 - 69	99	75	174
70 u.ä.	54	44	98
10 - 70 u.ä.	419	292	711

Tab. VIII

Anzahl der Leberpunktionen mit Cholestase
aufgeteilt nach Alter und Geschlecht



Abb. I

HEPATITIS

Einteilung der Cholestasefälle nach Geschlecht und Alter

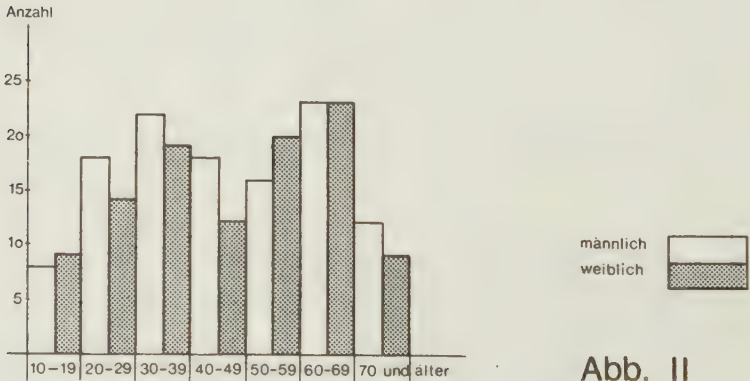


Abb. II

ALCOHOLSCHÄDIGUNG DER LEBER

Einteilung der Cholestasefälle nach Alter und Geschlecht

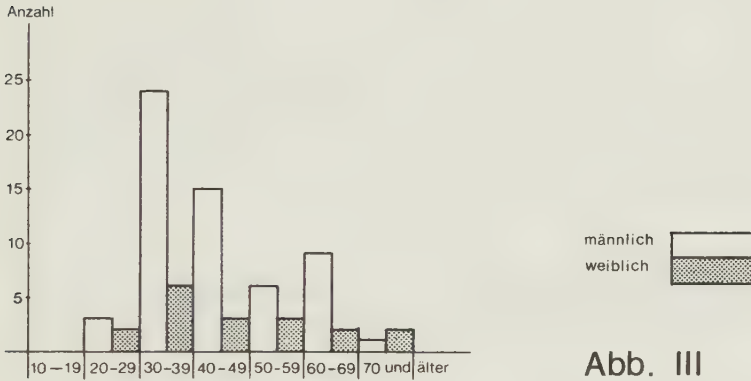


Abb. III

CHOLANGITIS

Einteilung der Cholestasefälle nach Alter und Geschlecht

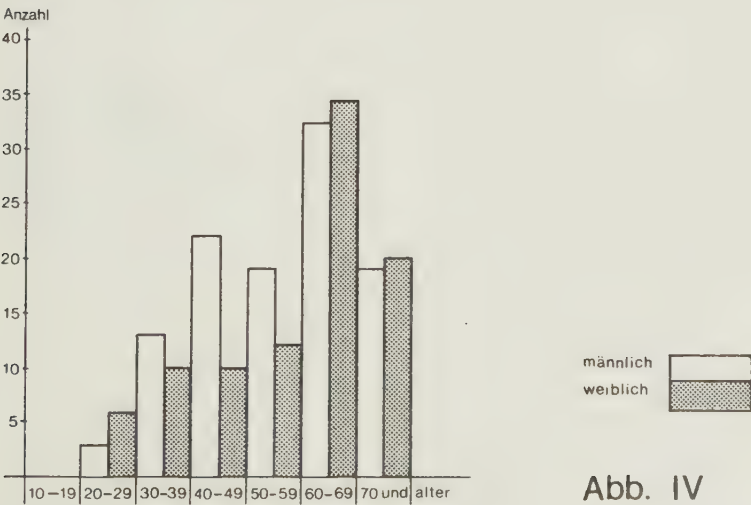


Abb. IV

Bei den wenigen Präparaten mit Cholestase der 10 - 19jährigen handelt es sich ausschließlich um Patienten mit Hepatitis.

Wie weiter aus III und V hervorgeht, ist ein deutlicher Anstieg der alkoholtoxischen Leberschädigung mit Cholestase in der Gruppe der 30 - 39jährigen festzustellen. Diese Zunahme ist bei Männern wesentlich stärker als bei Frauen.

Verteilung der Anzahl der verschiedenen Lebererkrankungen mit Cholestase auf die Altersgruppen.

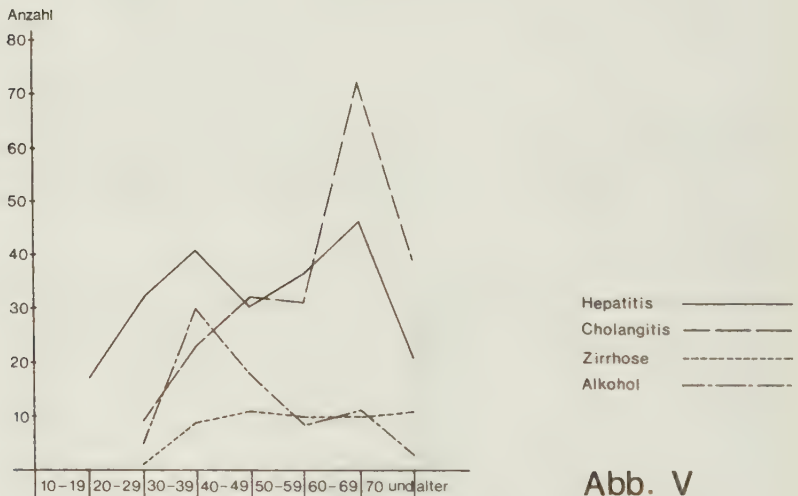


Abb. V

Es zeigt sich (Tab. IX, Abb. V), daß unter den Fällen mit Cholestase in den jüngeren Altersgruppen bis zu den 40jährigen die Hepatitis am häufigsten und die chron. alkoholtoxische Leberschädigung am zweithäufigsten vorkommt - in den höheren Altersgruppen nimmt die Cholangitis mit Cholestase deutlich zu.

Die Leberzirrhose mit Cholestase ist nur in den höheren Altersgruppen vertreten.

Die Zunahme der mechanischen Cholestase mit steigendem Alter ist durch den intrahepatischen Gallengangsverschluß durch Primär-Tumor oder Metastasen bedingt.

	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70 u.ä.
Hepatitis	17	32	41	30	36	46	21
Cholangitis	-	9	23	32	31	72	39
Zirrhose	-	1	9	11	10	10	11
mech. Cholestase	-	2	6	6	12	15	14
chron.alk.tox. Leberschäd.	-	5	30	18	9	11	3
chol. Hepatoze	2	7	6	4	2	8	2

Tab. IX

Intensität der Cholestase

Bei der Einteilung der Cholestase in Intensitätsgrade von 1 - 4 (+ bis +++) wird bei den gesamten 711 Fällen der Mittelwert von 1,903 errechnet.

Intensitätsgrad 1 (+)
= 273 Präparate = 38,41 % der Fälle mit Cholestase
Intensitätsgrad 2 (++)
= 250 Präparate = 35,17 % der Fälle mit Cholestase
Intensitätsgrad 3 (+++)
= 166 Präparate = 23,34 % der Fälle mit Cholestase
Intensitätsgrad 4 (++++)
= 22 Präparate = 3,08 % der Fälle mit Cholestase

Die Intensität der Galleablagerung wird innerhalb des gesamten Punktionszylinders beurteilt, denn es fällt auf, daß die Stärke der Cholestase von Gesichtsfeld zu Gesichtsfeld starken Schwankungen unterliegt.

Bei den 22 Präparaten, die die stärkste Galleablagerung (++++) zeigen, handelt es sich um folgende Lebererkrankungen:

- 1x akute Hepatitis mit Fibrose
- 1x chron. aggressive Hepatitis mit Fibrose und Umbau
- 6x akute Cholangitis
- 1x chron. Cholangitis
- 3x primär chronisch nicht eitrig destr. Cholangitis
- 3x hepatitische Leberzirrhose
- 3x cholangitische Leberzirrhose
- 3x mechanische Cholestase
(noch ohne cholang. Zeichen)
- 1x alkoholtoxische Fettleber mit alkoholtoxischer Hepatitis

Intensität der Cholestase bei den verschiedenen Lebererkrankungen eingeteilt nach Geschlecht.

	männlich	weiblich	zusammen
Hepatitis gesamt	1,632	1,537	1,596
Cholangitis	2,090	2,105	2,097
Zirrhose	2,432	2,200	2,365
mechanische Cholestase	2,706	2,714	2,709
chol. Hepatose	2,266	2,318	2,300
chron.alk.tox. Leberschäd.	1,639	1,722	1,658
Lebererkrankung gesamt	1,902	1,904	1,903

Tab. X

Wie aus Tabelle X zu ersehen ist, zeigt die Stärke der Cholestase bei den einzelnen Lebererkrankungen kaum einen geschlechtsspezifischen Unterschied.

Die Hepatitis und alkoholtoxische Leberschädigung haben den niedrigsten, die mechanische Cholestase erwartungsgemäß den höchsten Intensitätsgrad.

Intensitätsgrade der verschiedenen Formen der Hepatitis:

	männlich	weiblich	zusammen
akute Hepatitis ak.Hep. + protr. Verlauf	1,806	1,533	1,693
akute Hepatitis im Heilungs- stadium	1,250	1,454	1,353
chron.pers.Hep. chron.aggr.Hep. chron.nekr.Hep.	1,705	1,636	1,679

Tab. XI

Intensitätsgrade der verschiedenen Cholangitisformen

	männlich	weiblich
Akute Cholangitis	2,153	2,195
chron. Cholangitis	2,615	2,370
Restzeichen der Cholangitis	1,575	1,750

Tab. XII

Während die Intensität bei den Formen der Hepatitis gleich ist, zeigt die chron. Cholangitis eine stärkere Galleablagerung als die akute (Tab. XII und XI).

Intensitätsgrad der Gallenpigmentablagerung in den verschiedenen Altersgruppen

Altersgruppen	männlich	weiblich	zusammen
10 - 19	1,555	1,800	1,684
20 - 29	1,571	1,700	1,644
30 - 39	1,581	1,895	1,679
40 - 49	1,780	1,763	1,775
50 - 59	1,900	1,872	1,882
60 - 69	2,223	1,813	2,040
70 u.ä.	2,352	2,336	2,367
gesamt	1,902	1,904	1,903

Tab. XIII

Die Stärke der Galleablagerung nimmt mit steigendem Alter zu. Bei den über 70jährigen liegt der Intensitätsgrad der Cholestase mit 2,367 am höchsten. Der durchschnittliche Wert (alle Lebererkrankungen, Altersgruppen und beide Geschlechter zusammen) liegt bei einem Intensitätsgrad von 1,903.

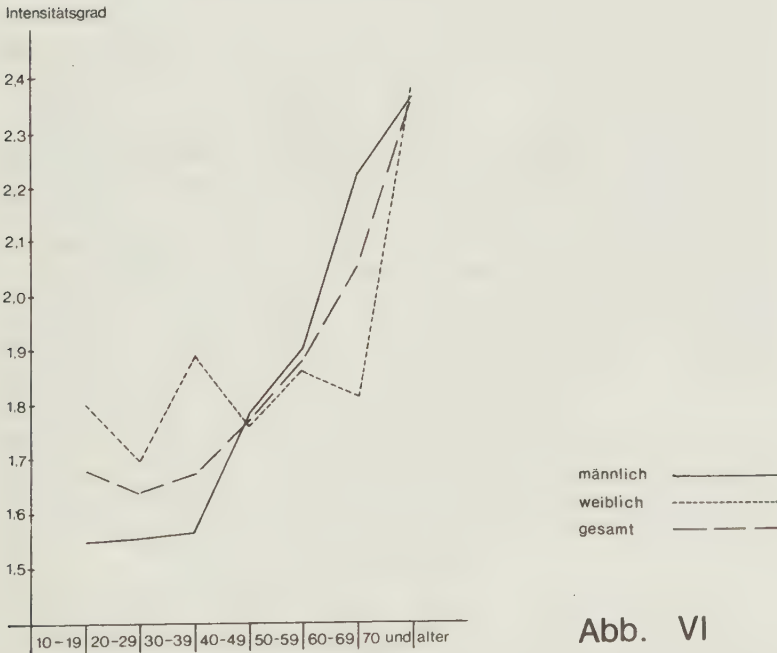


Abb. VI

Tabelle XIII und Abb. VI beziehen sich auf die gesamten Lebererkrankungen.

Zusammenfassende Tabelle über Häufigkeit und Stärke
der Cholestase bei den einzelnen Lebererkrankungen.

	%zahl der mit Cholestase einher- gehenden Präparate	Stärke
Hepatitis	15,15 %	1,596
Cholangitis	42,73 %	2,097
Zirrhose	12,30 %	2,365
alk.tox.Leberschäd.	4,30 %	1,658
chol. Hepatose	-	2,300
mech. Cholestase	-	2,709
Lebererkrankungen gesamt	9,36 %	1,903

Tab. XIV

Ablagerungsformen des Gallepigmentes

Das Gallepigment wird in 3 Formen abgelagert:

1. feintropfig
2. feintropfig und feinkalibrig
3. feintropfig und fein- sowie grobkalibrig

Alle anderen Ablagerungsformen kommen selten vor und können deshalb tabellarisch nicht ausgewertet werden.

Verteilung der mit Cholestase einhergehenden Leber- erkrankungen auf die verschiedenen Ablagerungsformen.

	Hepat. gesamt	Cholang. gesamt	Zirrh. gesamt	mech. Chol.	chol. Hepat.	alk.tox. Lebersch.
fein- tropfig	26,1%	20,5%	9,8%	1,9%	10,0%	39,5%
feintr.+ feinkal.	59,4%	57,0%	51,9%	44,4%	60,0%	51,3%
feintr.+ grobkal.	10,8%	18,5%	34,6%	51,8%	27,5%	6,5%

Tab. XV

Bei der Untersuchung der Ablagerungsform des Gallepigmentes ist die feintropfig feinkalibrige Ablagerungsform bei allen Lebererkrankungen -außer bei der mechanischen Cholestase- die häufigste. Bei der mech. Cholestase ist die feintropfige vereint mit der fein- und grobkalibrigen Form des Gallepigmentes (51,8%) am häufigsten.

Nur bei 11 Präparaten findet sich eine ausschließlich intrakanalikuläre Galleablagerung.

Untersucht man die Stärke der Galleablagerung bei den verschiedenen Ablagerungsformen, so stellt sich heraus, daß bei allen Lebererkrankungen die feintropfige Ablagerungsform den niedrigsten und die feintropfig grobkalibrige Ablagerungsform den höchsten Intensitätsgrad hat.

Intensität der Gallepigmentablagerung in Bezug auf die verschiedenen Ablagerungsformen.

	Hepat. gesamt	Cholang. gesamt	Zirr. gesamt	mech. Chol.	chol. Hepat.	alk.tox. Lebersch.
fein- tropfig	1,017	1,195	1,000	-	1,250	1,160
feintr.+ feinkal.	1,651	2,176	1,888	2,625	2,125	1,871
feintr.+ grobkal.	2,541	3,077	3,222	3,330	3,000	2,200

Tab. XVI

Lokalisation der Galle bei verschiedenen Lebererkrankungen

	Hepatitis gesamt	Cholang. gesamt	mech. Chol.	chol. Hepat.	alk.tox. Lebersch.
zentral	57,6 %	74,5%	75,9%	78,0%	40,8%
zentral+ peripher	41,5%	24,5 %	24,1%	22,0%	59,2%

Tab. XVII

Die ausschließlich läppchenzentrale Ablagerung der Galle ist sowohl bei den akuten wie den chronischen Verlaufsformen der Lebererkrankungen einschließlich der mech.

Cholestase die häufigste. Nur die chron. alkoholtoxische Leberschädigung weist in 59,2 % die zentral+periphere Galleablagerung auf. Eine ausschließlich periphere Galleablagerung wird nur bei 3 Präparaten gefunden.

Bringen wir die Lokalisation der Galle in Beziehung zur Intensität so zeigt sich, daß die Galleablagerung bei der ausschließlich läppchenzentralen Lokalisation am intensivsten ist.

Intensität in Beziehung zur Lokalisation der Galle

	Hepat. gesamt	Cholang. gesamt	mech.Cho- lestase	chol. Hepat.	alk.tox. Lebersch.
zentral	1,801	2,159	2,853	2,345	1,853
zentral+ peripher	1,311	1,811	2,615	2,000	1,470

Tab. XVIII

Cholestatische Hepatose

An 48 Punktionszylindern wurde histologisch die Diagnose einer arzneimittelbedingten cholestatischen Hepatose gestellt, oder zumindest der dringende Verdacht geäußert. Die Einsender wurden von mir mit der Bitte um Beantwortung der o.g. Fragen angeschrieben.

35 verwertbare Antworten wurden zurückgesandt. 4 mal konnte die Diagnose als im Vordergrund stehende Lebererkrankung nicht bestätigt werden. 31 mal wurde die histologische Diagnose bestätigt oder, wenn keine weitere klinische Abklärung stattgefunden hatte, als für wahrscheinlich gehalten (12 mal).

In 19 Fällen konnte eine Noxe angegeben werden. Folgende Medikamente lösten eine cholestatische Hepatose aus:

Ovulationshemmer (7 mal)

Tuberculostatika (5 mal)

Nitrolack (1 mal)

Euglucon (1 mal)

Psychopharmaka -Haloperidol und Akineton- (1 mal)

Wiederholte Halothannarkose (1 mal)

Marcumar (1 mal)

Zweimal wurde die cholestatische Hepatose durch Schwangerschaft ausgelöst.

VERTEILUNG AUF DIE ALTERSGRUPPEN

Alters- gruppen	Anzahl der Fälle	
10 - 19	2	OH; Tuberkulostatika
20 - 29	7	5 mal OH; 1 mal zweimalige Halothan- narkose; 1 mal Schwangerschaft
30 - 39	6	OH; Nitrolack; Schwangerschaft; Tuberkulostatika 2 mal
40 - 49	4	Psychopharmaka
50 - 59	2	Euglucon
60 - 69	8	2 mal Tbc-stat; Marcumar
70 u.ä.	2	
gesamt	31	

Tab. XIX

18 Funktionen stammen von weiblichen,
13 von männlichen Patienten.

Tabelle XX

Noxe	Alter	Geschl.	Inten- sität	Ablage- rungsform	Lokali- sation	sonst. hist. Befund
1. Neo- gynon	19	weibl.	+++	feintr.+ feinkal.	zentr.	leichte läppchen- zentrale Sternzell- reaktion
2. Neo- gynon	35	weibl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	leichte Sternzell- reaktion mit Schwellung und Proliferation
3. Ora- conal	24	weibl.	++	feintr.+ feinkal.	zentr.	leichte Sternzell- reaktion Ablagerung von wenig Lipofuszin
4. Ovula- tions- hemmer	20	weibl.	++	feintr.+ feinkal.	zentr.	unauffällig
5. Ovula- tions- hemmer	21	weibl.	++	feintr.+ feinkal.	zentr.	unauffällig
6. Ovula- tions- hemmer	20	weibl.	+++	feintr.+ feinkal.	zentr.	geringe Sternzell- reaktion, Binde- gewebsvermehrung
7. Ovula- tions- hemmer	35	weibl.	+++	feintr.+ feinkal.	zentr.	leichte Sternzell- reaktion kollagenfas. Portal- felder m. histiozyt. Infiltrat.
8. Schwan- ger- schaft	39	weibl.	+	feintr.	zentr.	unauffällig
9. Schwan- ger- schaft	24	weibl.	+	feintr.	zentr.	unauffällig

Noxe	Alter	Geschl.	Inten- sität	Ablage- rungsform	Lokali- sation	sonst.hist. Befund
10. Tuber- kulosta- tika	31	weibl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	starke Unruhe im Mesenchym- und Sternzellsystem
11. Tuber- kulosta- tika	58	männl.	++	feintr.+ feinkal.	zentr.	zentr. Einzell- nekrosen, reichl. Eisen in Leber- und Sternzellen (card. Stauung)
12. Tuber- kulosta- tika	18	männl.	+	feintr.+ feinkal.	diff.	unauffällig
13. Tuber- kulosta- tika	62	männl.	++	feintr.+ feinkal.	diff.	leichte Sternzell- reaktion, wenig Lipofuszin, geringe Fettspeicherung
14. Tuber- kulosta- tika	65	weibl.	+	feintr.	diff.	vereinzelt Eisen in Sternzellen, wenig Lipofuszin- ablagerung
15. Nitro- lacke	33	männl.	+++	feintr.+ feinkal.	zentr.	im Portalfeld ver- einzelt Lympho- zyten u. Eosinophile
16. Marcu- mar	66	männl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	geringe Mesenchym- reaktion in Portal- feldern
17. Euglu- con	51	männl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	diff. Parenchym- schäd., wenig diff. Eisen und Fett- ablagerung
18. Halope- ridol + Akine- ton	49	weibl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	leichte Gitter- faserkollagenisie- rung
19. 2 mal Halo- than	23	weibl.	+++	feintr.+ fein- grobkal.	zentr.	ausgedehnte zentr. Parenchym-schäd. deutl. Sternzell- reaktion

Zur Tabelle XX

Von 7 Patienten, die Ovulationshemmer eingenommen haben, konnte nur in 3 Fällen der Präparatname ermittelt werden. Bei den Tuberkulostatika handelt es sich meist um eine Kombinationsbehandlung mit Rifambicin, Neoteben und Nyambutol oder JNH.

Die 49jährige Patientin, bei der Psychopharmaka die cholestatische Hepatose ausgelöst haben, nahm kombiniert Haloperidol und Akineton ein.

Wie Fall Nr. 16 zeigt, handelt es sich hier nach Einnahme von Marcumar (Quick lag bei 3%) um eine typische cholestatische Hepatose, die auf Absetzen des Präparates verschwand, während DÖLLE und MARTINI (5, 14) nach Dikumarinpräparaten zwar Leberschädigung aber kein Verschlusssyndrom feststellen konnten.

Die Präparate, bei denen Ovulationshemmer die Ursache der cholestatischen Hepatose waren, haben, wie Tab. XX zeigt, eine überdurchschnittlich starke Intensität der Gallenablagerung. Das Pigment ist sowohl intrazellulär wie intrakanalikulär abgelagert und liegt ausschließlich läppchenzentral. Leichte Sternzellreaktionen wurden in 5 Fällen gefunden, in 2 Fällen war keine Reaktion am Sternzellsystem zu bemerken. Bei der Schwangerschaftshepatose ist die Intensität gering; es liegt nur eine läppchenzentrale intrazelluläre Ablagerungsform vor.

Bei der Leberzellschädigung auf Grund von Tuberkulostatika ist bei unterschiedlicher Intensität die Galle intrazellulär wie intrakanalikulär abgelagert und außer läppchenzentral auch peripher lokalisiert.

Der einzige Fall, bei dem es sich um einen Medikamentenschaden vom vorhersehbaren Typ handelt, ist Nr. 15; wegen des interessanten Krankheitsverlaufes möchte ich ihn im folgenden beschreiben.

Fallbeschreibung Nr. 15 -Präp. 13995-

Patient W. 33 Jahre, männl.

Am 29.5. Einweisung wegen seit einigen Tagen bestehenden Oberbauchbeschwerden mit Subikterus und Pruritus - keine Medikamente eingenommen.

Einweisungs-
diagnose : Cholecystitis oder Cholelithiasis

Laborwerte : BSG: 24/54; Bili: 1,97; GOT: 70 U/l;
bei
Aufnahme GPT: 98 U/l; Amylase 15 U/l; alk. Phosphat
63,7 U/l; Serunkupfer 137 %; Serumeisen 332 %;
Cholinesterase normal; Leuko: 10000;
Elektrophorese: α_2 gering erhöht

Histologie
am 5.6. : eindrucksvolle intrahep. Cholestase;
(s.Photo) dringender Verdacht auf Drogenikterus

Röntgen-
aufnahme : kein Anhalt für Konkreme
Unter konservativer Therapie deutl.Besserung

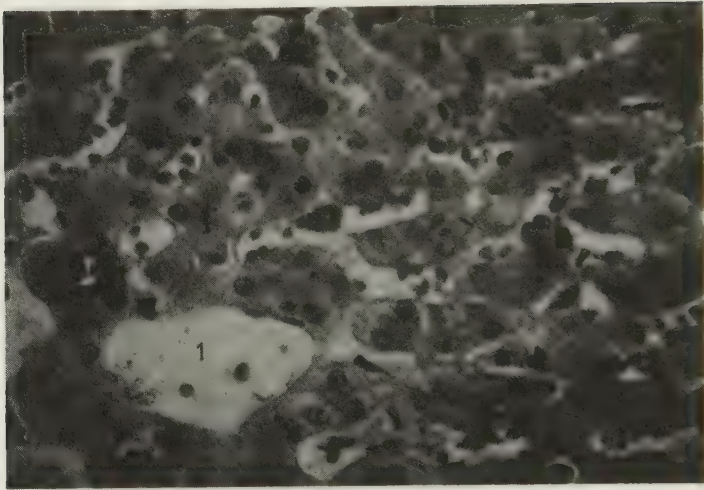
Am 28.6. Geheilt entlassen.
3 Wochen später arbeitsfähig.

Entlassungs-
diagnose : Drogenikterus bei cholestatischer Hepatose

Epikrise : Auf Grund der histol Diagnose erneute
Befragung: Patient hat am 23.5. als Maler-
geselle im väterlichen Betrieb Heizkörper
im geschlossenen Raum gespritzt. Der Farbe
war Nitro-Verdünnung zugesetzt. Nach der
Arbeit wegen Übelkeit und Druckgefühl im
Oberbauch sofort Hausarzt aufgesucht.

Fall Nr. 15 / Präp. 13995

Patient: W. männl. 33 Jahre



1 Zentralvene, 2 mittelgroßkalibrige Gallezyylinder,
3 kleinkalibrige Gallezyylinder, 4 feintropfige Galle-
ablagerung

Färbung: Hämatoxylin - Eosin

Vergrößerung: 500 fach

Leberbiopsiebefund:

Histologisch eine eindrucksvolle läppchenzentrale intrahepatische Cholestase mit klein- bis mittelgroßkalibrigen Gallezyylindern und vereinzelt feintropfigen Galleablagerungen im Leberepithel. Eine Mesenchymreaktion fehlt weitgehend.

Diskussion

Die Galleausscheidung ist eine besonders labile Funktion der Leberzelle, die aus vielen, z.T. noch unbekannten Gründen unterschiedlich störanfällig ist (6, 19).

Der Entstehungsmechanismus der Cholestase ist trotz intensiver biochemischer, physiologischer und elektromikroskopischer Forschung noch weitgehend unbekannt (12, 18, 25, 28, 30).

Die metabolische Cholestase scheint ihre Ursache primär in einer Störung der Gallesekretion oft einhergehend mit einer verstärkten Syntheseleistung der dafür zuständigen Leberzellorganellen zu haben, die mechanische Cholestase jedoch in der Behinderung des Galleflusses in den extra- oder intrahepatischen Gallewegen (19, 26, 30).

Die meisten Autoren glauben, daß je nach Dauer und Stärke der bestehenden Schädigung zu der Sekretionsstörung ein mechanisches Moment und zu der Obstruktionscholestase eine metabolische Komponente hinzukommen kann (12, 19, 22, 25, 30). Das Vorhandensein ausschließlich der einen oder der anderen pathophysiologischen Störung bezieht sich, wenn überhaupt, nur auf das Anfangsstadium der Erkrankung (14, 19, 22, 30, 41).

Danach ist zu erwarten, daß zu dem Zeitpunkt, zu dem die meisten Leberpunktionen durchgeführt wurden, zu der primären Sekretionsstörung schon ein mechanisches Moment und umgekehrt zu der primären Obstruktionscholestase schon sekundär eine metabolische Komponente hinzugekommen war.

Tab. XV zeigt, daß bei der Einteilung nach dem morphologischen Bild der Cholestase die feintropfige (intrazelluläre) Ablagerungsform vereint mit der kalibrigen (intrakanalikuläre) bei allen Lebererkrankungen ein-

schließlich der mechanischen Cholestase am häufigsten ist. Bei der Obstruktionscholestase werden allerdings zusätzlich die meisten grobkalibrigen Gallenzylinder gefunden. Dies entspricht den Angaben in der Literatur (14,33,38,39,40).

Die Lokalisation der Galle im Leberläppchen (Tab. XVII) ist unabhängig von der sie verursachenden Leberschädigung, überwiegend läppchenzentral (30,31). Nur die alkoholtoxische Leberschädigung macht mit 59,2 % z e n t r a l e r u n d p e r i p h e r e r und nur 40,8 % ausschließlich zentraler Ablagerung eine Ausnahme.

Auffallend ist, daß sowohl bei der mechanischen Cholestase als auch bei der cholestatischen Hepatose die Lokalisation der Galle zu $\frac{2}{3}$ ausschließlich läppchenzentral ist. Dies könnte als Hinweis darauf gewertet werden, daß der verschiedene Pathomechanismus der Cholestase keinen Einfluß auf die Lokalisation der Galle hat (27,30,32,34) und widerspricht der Vorstellung, daß beim Gallengangsverschluß die Ablagerung zunächst peripher beginnt (14,42).

Die Intensität der Cholestase wird von einigen Autoren (3,15,30,33,37) als in erster Linie abhängig von der Dauer und Stärke der auf die Leber einwirkenden Schädigung angesehen. Andere Faktoren wie individuelle, genetische und erworbene Reaktionsbereitschaft spielen jedoch ebenfalls eine Rolle (30,42).

Die Art der Erkrankung, die Ursache der Cholestase ist, scheint auf die Intensität auch einen Einfluß zu haben (Tab. X).

So liegt der durchschnittliche Intensitätsgrad bei Abflußbehinderung mit 2,709 deutlich über dem durchschnittlichen Intensitätsgrad aller Cholestasepräparate und bestätigt damit die Beobachtungen der meisten Autoren (3,28,33,36,37,38,39,40).

Von den 22 Präparaten, die eine excessive Cholestase (++++) aufweisen, muß in 21 Fällen eine mehr oder weniger starke mechanische Abflußbehinderung als verstärkendes Moment diskutiert werden.

Bei der cholestatischen Hepatose werden keine extrem starken Galleablagerungen (++++), keine Galleseen und keine Galleinfarkte, wie sie von DOONER und Mitarbeitern (8) gesehen wurden, gefunden; die durchschnittliche Intensität liegt mit 2,300 jedoch deutlich über der durchschnittlichen Intensität aller Cholestasepräparate. Bringt man die Intensität der Galleablagerung in Beziehung zum Alter der Patienten, läßt sich eine Zunahme mit steigendem Alter feststellen. Dies ist bei Männern deutlicher als bei Frauen (Tab. XIII, Abb. VI).

Ob die Ursache dafür die Zunahme der Cholangitis und der mechanischen Cholestase in den höheren Altersgruppen (Tab. IX, Abb. IV) ist, oder aber eine mit steigendem Alter abnehmende Kompensationsbereitschaft der Leberzelle, kann hier nicht untersucht werden.

Auf die Frage, wie häufig die einzelnen Lebererkrankungen mit Cholestase einhergehen, gibt Tab. VI Auskunft. Die erhaltenen Werte geben keinen Aufschluß darüber, wie oft eine Lebererkrankung mit Ikterus einhergeht. Es ist hinreichend bekannt, daß es Ikterusformen ohne Cholestase und Galleablagerungen in der Leber ohne Ikterus gibt (21,30).

Geht man davon aus, daß der Zeitfaktor, wie oben beschrieben, die Intensität der Cholestase beeinflusst, ist an Hand der Tab. VI und VII festzustellen, daß der Zeitfaktor andererseits keinen Einfluß darauf hat, ob die jeweilige Lebererkrankung mit Galleablagerung einhergeht oder nicht. Bei den akuten Verlaufsformen der Hepatitis und der Cholangitis finden wir häufiger Gallepigment als bei den chronischen (Tab. VII).

Das häufige Auftreten von Galle in den Heilungsstadien der Hepatitis und Cholangitis (Tab. I, II) legt die Vermutung nahe, daß dabei der Cholestase keine ungünstige prognostische Bedeutung beigemessen werden kann. Dies steht im Widerspruch zu den Beobachtungen von WILDHIRT (42,43) und HEILMANN und Mitarbeiter (10).

Die durch Arzneimittel, Industriegifte oder Drogen verursachte cholestatische Hepatose nimmt in den letzten Jahren an Häufigkeit zu (42).

Es wird allgemein eine metabolische Störung der Leberzelle angenommen (10,19,29). Die Medikamente werden dabei in obligat und fakultativ hepatotoxische Substanzen eingeteilt (1,6,12).

Die vorhersehbare Leberschädigung, die durch die erstgenannte Gruppe von Medikamenten ausgelöst wird, ist abhängig von der Dosis und der Dauer der Einwirkung und läßt sich im Tierversuch reproduzieren (12,35,29). Die größeren Probleme werfen solche Medikamente auf, die als unvorhersehbare oder fakultativ toxische Substanzen anzusehen sind (29,44). Hier spielen individuelle, genetische, immunologische und eine Reihe noch unbekannter Faktoren wie z.B. Interaktion von Medikamenten, eine Rolle (6,12). Das Spektrum der Leberveränderung, das sich dem Histologen zeigt, ist sehr unspezifisch und reicht von geringer Gallepigmentierung bis zur toxischen Hepatitis (5,17,23,29,44).

Ein erschwerendes Moment in der Beurteilung ist die Frage, ob die morphologischen Veränderungen an der Leber alle oder nur teilweise der speziellen Noxe anzulasten sind. Es ist am histologischen Bild oft nicht möglich, eine arzneimitteltoxische Hepatitis von einer Virushepatitis zu unterscheiden (9,11,17,26).

Wie unterschiedlich die individuelle Reaktion der Leber bei der gleichen Medikamentengruppe sein kann, sehen wir bei den histologischen Veränderungen nach Einnahme von Ovulationshemmern (Tab. XX). Der gleiche Pathomechanismus, der bei Ovulationshemmern zur Cholestase führt, soll der Schwangerschaftscholestase zu Grunde liegen (16,30). Das Bild reicht von geringer feintropfiger Cholestase und unauffälligem sonstigen Leberbefund bis zur deutlichen feintropfigen und fein-grobkalibrigen Galleablagerung mit Sternzellreaktion sowie Schwellung und Proliferation des Parenchyms.

Zusammenfassung

1. An einem umfangreichen Untersuchungsgut wird festgestellt, daß zwischen den verschiedenen Lebererkrankungen mit Cholestase in Bezug auf Ablagerungsform und Lokalisation der Galle kein prinzipieller Unterschied besteht.
2. Die Intensität der Cholestase ist im Durchschnitt bei Erkrankungen, bei denen eine mechanische Abflußbehinderung im Vordergrund steht, höher als bei Cholestase auf Grund von vorwiegend hepatozellulärer Sekretionsstörung. In Einzelfällen kann es jedoch umgekehrt sein, so daß die unterschiedliche Stärke der Cholestase nur ein untergeordnetes Hilfsmittel bei der Differentialdiagnose darstellt.
3. Der Pathologe bedarf der detaillierten Angaben des Klinikers, um bei der Differenzierung der verschiedenen Cholestaseformen an Hand des morphologischen Bildes eine hinreichend sichere Aussage machen zu können.

Literaturverzeichnis

1. Altmann, H.W. und Klinge, O.
Drogen - Hepatopathie - Morphologische Reaktionen
menschlichen Lebergewebes auf Pharmaka
2. Barone, P.
Bile Morphology in Cholestasis
Acta Hepato Splenolog. 15 (1968)
3. Bianchi, L. und Meinecke, R.
Histologie des Leberpunktates und Ikterus
in Ikterus, Schattauer Verlag (1968)
4. Creutzfeldt, W. und Kühn, H.A.
Zur bioptischen Diagnose des Verschlußikterus
Dtsch. med. Wschr. 79 (1964)
5. Dölle, W. und Martin, G.A.
Gelbsucht mit Verschlußsyndrom als Leitsymptom
Acta Hepato Splenologica 2 (1959)
Acta Hepato Splenologica 6 (1959)
6. Eisenburg, J.
Pharmaka und Leber
3. Kongreß der Ges. f. Gastroenterol.
Nov. 1975 Augsburg
7. Geisenhainer, G.
Zur Differentialdiagnose der intra- und extrahepat.
Cholestase
Z. Ärztl. Fortbildung (Jena) 65 (1971)
8. Dooner, H.P.
Jaundice and Oral Contraceptives
Acta Hepato Splenologica 18 (1971)
9. Haensch, G.
Hepatitis und Drogenmißbrauch
Deutsch. med. Wschr. 43 (1972)
10. Heilmann, K.
Hepatitis mit und ohne Drogenabusus:
Vergleichende morphologische Untersuchungen
Z. Gastroenterolog. 11 (1973)
11. Holle, G.
Patholog. Ultrastrukt. d. Leber
Lebersymp. München und Bad Reichenhall (1962)
12. Holle, G.
Einfluß von Intoxikation auf Leber und Darm
Dtsch.Z. Verdauungs- und Stoffwechselkr. 36 (1976)

13. Kalk, H.
Über die Differentialdiagnose des Ikterus
Med. Klinik 44 (1949)
14. Kalk, H.
Hepatitis und posthep. Leberkrankh.
Verh.dtsch.Ges. inn. Med. 63 (1957)
15. Klinge, O.
Intrahepatische Cholestase und hepatozellulärer
Alkoholschaden
Internat. Sympos. Freiburg (1967) in Ikterus,
Schattauer Verlag
16. Klinge, O. und Altmann, H.W.
Morphologie toxischer Hepatosen
Münch. Med. Wochenschr. 113 (1971)
17. Klinge, O.
Formen und Kennzeichen tox. Hepatosen
Verh.Dtsch.Ges. Path. 53 (1969) 298
18. Kühn, H.A.
Cholestatische Hepatose - cholestatische Hepatitis
Acta Hepato Splenologica 7 (1960)
19. Kühn, H.A. und Richter, E.
Pathophysiologie und Klinik der intrahepatischen
Cholestase
Med.Klin. 65 (1970)
20. Lindner, H.
Zur Differentialdiagnose des Cholestase-Syndroms
Dtsch.med.Wschr. 95 (1970)
21. Martini, G.A.
Klinik der Arzneimittelschädigung der Leber
Z.Gastroenterol. 11 (1973)
22. Minkowski, O.
Zur Pathogenese des Ikterus
Z.klin.Med. 55 (1904)
23. Namihisa, K. et al
Der Lymphozytentransformationstest bei allerg.
Arzneimittelschäden der Leber
Leber Magen Darm 5, Nr. 2 (1975)
24. Orlandi, F.
Electron-microscopic Observations on Human Liver
during Cholestasis
Acta Hepato Splenologica 3 (1962)
25. Paumgartner, G.
Störungen des Gallensäurenstoffwechsels
Z.Gastroenterolog. 11 (1973)

26. Popper, H.
The Problem of Hepatitis
Am.J. Gastroenterol. 55 (1971)
27. Popper, H.
Leberschädigung durch extrahepatischen Gallen-
verschuß
Die Leber, G. Thieme Verlag (1961)
28. Popper, H.
Die Cholestase
Die Leber, G. Thieme Verlag (1961)
29. Popper, H. und Greim, H.
Morphologie der Arzneimittelschäden der Leber
Z. Gastroenterolog. 11 (1973)
30. Popper, H.
Intrahepatische Cholestase
Acta Hepatica Splenologica 96 (1969)
31. Poulsen, H. und Christoffersen, P.
Histological Changes in Liver Biopsie from Patients
with surgical Bile Duct Disorders
Acta pat.microbiol.scand.Section A. 78 (1970)
32. Schaffner, F. et al.
Mechanism. of Cholestasis
Gastroenterol. 60 : 888 : 97 (1971)
33. Schmid, M.
Die Leberpunktion in der Diagnose des Ikterus
Schweiz. Med. Wschr. 21 (1961)
34. Shorter, R.G. et al.
Extrahepatic Cholestasis
Am.J. of Clin.Path. 32 (1959)
35. Siede, W.
Arzneimittelschäden der Leber
Lebensvers. Med. 6 (1973)
36. Thaler, H.
Die arzneimittelbedingten Leberschäden
Therapiewoche 18 (1968)
37. Thaler, H.
Die intrahepatische Cholestase
Tägl. Praxis München 10 (1969)
38. Weisbrod, F.G. und Schiff, L.
Needle Biopsie of the Liver
Gastroenterolog. Baltimore, Md. 14 (1950)

39. Wepler, W.
Zur Differentialdiagnose der Leberkrankheiten
am Leberpunktat
Internist 3 : 7 (1962)
40. Wepler, W. und Wildhirt, E.
Klinische Histopathologie der Leber
G. Thieme Verlag Stuttgart (1968)
41. Wildgrube, H.J. und Leuschner, U.
Pathophys. Aspekte des Gallensäurestoffwechsels
Dtsch.Med.Wschr. 45 (1972)
42. Wildhirt, E.
Cholestatischer Ikterus
Ergebn. inn. Med. 24 (1966)
43. Wildhirt, E.
Differentialdiagnose des Ikterus als ...
Gastroenterol. 95 (1961)
44. Arbeitskreis zur Erarbeitung von Richtlinien
für die histologische Beurteilung von arznei-
mittelbedingten Leberschäden.
L. Bianchi, J. De Groote, v. Desmer, P. Gedigk,
G. Korb, H. Popper, H. Pulsen, P.J. Scheuer,
M. Schmid, H. Thaler und W. Wepler.
Deutsch. Med. Wschr. 100 (1975), 1746-1750

Ich danke meinen akademischen Lehrern

in Marburg

Amon, Arndt, Aust, Beckmann, Berendes, Bode, Bommer,
Braasch, Brück, Buchholtz, Castenholtz, Daume,
Dimroth, Dittrich, Dölle, Exner, Friedrich, Ganz,
Gerdes, Goebell, Golenhofen, Graul, Hamelmann,
Hardewig, Havemann, Hensel, Herrmann, Hess, Heuser,
Hildebrandt, Hohorst, Hort, Ihm, Jakob, Kaffarnik,
Karlson, Knauff, Koch, Koransky, Korb, Kühnel, Kunz,
Lehmann-Grube, Linneweh, Lütcke, Mahr, Mann,
Mannheim, Martini, Masserath, Meyer-Bertenrath,
Niemeyer, Nöth, Nultsch, Oehmig, Petry, Pots, Reim,
Riecken, Rodeck, Rohen, Rupec, Schiff, Schimassek,
Schleyer, Schmid, Schmitz-Moormann, Seidel, Sekeris,
Siegert, Siess, Solcher, Straub, Strohmeyer, Stuke,
Uhlarik, Voss, Walcher, Wendt, Wesemann, Wiegandt,
Willenbockel, Zilliken

Herrn Prof. Dr. med. W. Wepler möchte ich für die Themenstellung und die Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit danken.

Herrn Dr. med. D. Schmidt sei an dieser Stelle für seine Hilfe bei der Anfertigung der photographischen Aufnahme gedankt.

Lebenslauf

Am 21.3.1943 wurde ich als Sohn des Frauenarztes Dr. med. Leopold Biermer und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Pfeiffer, in Kassel geboren. Ich besuchte von 1949-1953 die Volksschule in Kassel, wechselte auf das Realgymnasium Kölnische Straße über und machte dort 1963 mein Abitur. Danach ging ich für zwei Jahre zur Bundeswehr und schied als Leutnant der Reserve aus. 1965 begann ich das Studium der Medizin in Marburg und beendete es dort mit dem Staatsexamen am 3.8.1971.

Meine Medizinalassistentenzeit führte mich 4 Monate an die Dermatologische Klinik der Universität Marburg, 6 Monate an die Chirurgische Klinik der Universität Marburg und 4 Monate an die Medizinische Klinik II des Stadtkrankenhaus Kassel.

Vom 1.1.1973 bis 15.4.1974 war ich als Assistenzarzt am Pathologischen Institut des Stadtkrankenhaus Kassel.

Ab 1.8.1974 bin ich zur Facharztausbildung als Assistenzarzt an der Gynäkologischen Abteilung des Stadtkrankenhaus Kassel tätig.

Ich bin mit der Lehrerin Brigitte, geb. Stock, verheiratet und habe zwei Kinder.

